

质子泵抑制剂合理用药分析及专项整治工作建议

陈虹^{1,2}, 王莹³, 谢昊霖⁴, 田泾¹ (1. 上海长海医院, 上海 200433; 2. 白求恩国际和平医院, 石家庄 050082; 3. 白求恩医务士官学校, 石家庄 050081; 4. 一汽总医院吉林大学第四医院, 长春 130011)

摘要 目的: 回顾性分析我院住院患者 2016 年质子泵抑制剂 (PPIs) 的使用情况, 了解 PPIs 在我院的合理应用情况, 针对 PPIs 专项整治活动的开展提出建议。方法: 调取 2016 年住院患者 PPIs 用药数据, 包括药品名称、使用金额、临床诊断、用法用量、疗程、使用人数等, 并对 PPIs 使用率排名前 10 位的临床科室随机抽取 500 份病历 (50 份 / 科) 进行用药合理性分析。结果: 我院 PPIs 的不合理使用存在的主要问题有无指征用药、品种选择不当、疗程过长、用法用量不合理、存在药物相互作用等。结论: 应尽快开展 PPIs 专项整治活动。由行政部门制定点评方案并实施; 由药剂科临床药理学室具体开展 PPIs 专项整治工作, 确定评价内容和抽检病历方案, 并对不合理病历进行干预和点评后再干预工作; 在 PPIs 专项整治工作早期开展宣传和培训工作, 以期推动我院 PPIs 的合理应用。

关键词: 质子泵抑制剂; 合理用药; PPIs 专项整治; 艾司奥美拉唑; 奥美拉唑; 兰索拉唑; 雷贝拉唑; 泮托拉唑

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)02-0275-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.02.020

Analysis of Rational Use of Proton Pump Inhibitors and Suggestions for Special Rectification

Chen Hong^{1,2}, Wang Ying³, Xie Haolin⁴, Tian Jing¹ (1. Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 2. Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, China; 3. Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China; 4. The Fourth Hospital of Jilin University, FAW-general Hospital, Changchun 130011, China)

Abstract Objective: To retrospectively analyze the application of proton pump inhibitors (PPIs) of inpatients in our hospital in 2016, to understand the situation of the rational use of PPIs, and to put forward Suggestions for the special rectification for PPIs. **Methods:** Data concerning the medication of PPIs of inpatients including drug name, amount of use, clinical diagnosis, usage and dosage, medical course, and number of users, etc. were collected. 500 medical records (50 per department) were randomly selected from the top 10 clinical departments by using PPIs and the rational use of PPIs was analyzed. **Results:** The main problem of the irrational use of PPIs consisted of medication without indication, inappropriate variety selection, long medical course, unreasonable usage and dosage as well as drug interactions. **Conclusion:** The special rectification for PPIs should be carried out as soon as possible. The review plan should be formulated and implemented by administrative departments.

The special rectification work should be carried out by the division of clinical pharmacy of the department of pharmacy, such as the confirmation of evaluation content and the plan of sampling the medical records, reviewing the unreasonable medical records and the reevaluation. The publicity and training work should be carried out in the early stage of the special rectification in order to promote rational use of PPIs.

Keywords: proton pump inhibitor; rational drug use; special rectification for PPIs; esomeprazole; omeprazole; lansoprazole; rabeprazole; pantoprazole

质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitor, PPIs) 通过抑制胃壁细胞H-K-ATP酶活性, 阻断各种原因所致壁细胞泌酸的共同、最终环节, 具有强力的抑酸作用, 被广泛应用于消化系统疾病的治疗和相关高危因素的预防用药。但有研究表明, 25%~70%的患者在无指证使用质子泵抑制剂, 超常规使用质子泵抑制剂已经成为全球普遍现象^[1]。PPIs一般被认为是安全的而且没有严重不良反应, 但是, 这种观点可能正在面临改变, 国内外关于PPIs增加肠道感染(包括食源性感染, 例如沙门氏菌、弯曲杆菌和李斯特菌)^[2]、社区获得性肺炎, 以及艰难梭菌的感染风险, 与慢性肾病、低镁血症、骨折等疾病发生的相关证据报道屡见不鲜^[3-6]。过度使用不仅造成医疗资源浪费, 而且也加重患者负担。笔者对本院(三级甲等)2016年全年PPIs使用情况进行统计分析, 以期提高PPIs的合理用药水平, 减少医源性疾病发生风险。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息管理系统, 调取2016年住院患者PPIs用药数据, 包括药品名称、使用金额、临床诊断、用药指征、用法用量、疗程、使用人数等, 并对PPIs使用率排名前10位的科室随机抽取500份病历(50份/科)进行用药合理性分析。

1.2 方法

利用医院信息系统, 调取PPIs全年使用金额、品种、消耗量等数据, 参照世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD), 统计PPIs销售金额、用药频度(DDDs)、金额/DDDs排序比(B/A)、药品日均费用(DDC)等指标。DDDs=某药品年消耗量/该药的DDD值, B/A=金额排序号/DDDs排序号, DDC=某药品年消耗总金额/该药的DDDs。

调取已出院患者的PPIs使用率, 并排名各科室, 调查我院PPIs用药方向; 根据酸相关疾病的治疗指南和专家共识^[7-17], 评价PPIs治疗用药是否合理; 根据《应激性溃疡防治专家建议: 2015版》《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》《非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议》, 评价PPIs预防用药是否合理^[18-20]; 根据以上各指南推荐的用法用量及疗程、各PPIs药品说明书和《新编药理学》(17版)^[21]等, 评价PPIs的用法用量和疗程等是否合理; 根据《质子泵抑制剂临床应用的药学监护》《抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议(2016.北京)》《2015缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识》, 评价存在药物相互作用的PPIs治疗方案的合理性^[22-24]。

2 结果与分析

2.1 全院使用及消耗PPIs情况

2016年全院住院患者药品使用金额45575.54万元, PPIs金额1196.52万元, 占药品总金额2.63%。本院PPIs共9个品种(注射剂4个, 口服制剂5个), 注射用兰索拉唑的销售金额占有所有PPIs总金额的53.19%, 排列第1位, 且在2016年全院药品消耗金额中排名第9位; 口服剂型中雷贝拉唑肠溶胶囊DDDs值最高, 与其抑酸效力强, 半衰期长, 维持时间长有关, 其次为国家基本药物的奥美拉唑肠溶胶囊; 注射剂中注射用兰索拉唑DDDs最高, 用于治疗 and 预防的均有, 因其代谢也受肝药酶CYP2C19的影响、大规模临床试验数据少于一代PPIs, 故其用药指征和药物相互作用方面的使用需要进一步探讨; 泮托拉唑钠肠溶胶囊排序比为1, DDC为6.52元, 经济性较好, 而注射用兰索拉唑排序比0.33, DDC为82.19元, 经济性较差。详见表1。

表1 2016年PPIs的销售金额、构成比、DDDs、排序比、DDC统计

药品名称	DDD值/ mg	累积金额/ 万元	DDDs	B/A	DDC/ 元	占PPIs总金额的比 例/%
雷贝拉唑钠肠溶胶囊	20	99.71	121041	3.00	8.24	8.33
奥美拉唑肠溶胶囊	20	34.72	105755	2.50	3.28	2.9
注射用兰索拉唑	30	636.38	77426	0.33	82.19	53.19
泮托拉唑钠肠溶胶囊	40	43.24	66278	1.00	6.52	3.61
注射用奥美拉唑钠	40	329.81	55647	0.40	59.27	27.56
兰索拉唑肠溶胶囊	30	6.58	15723	1.33	4.18	0.55
艾司奥美拉唑镁肠溶片	40	33.43	4948	0.86	67.56	2.79
注射用泮托拉唑钠	40	3.56	3441	1.13	10.35	0.3
注射用艾司奥美拉唑钠	40	9.09	677	0.78	134.27	0.75

2.2 各科室PPIs使用情况

使用PPIs的科室共32个，使用率排名前10位的科室见表2。其中使用率最高的为消化内科76.4%，多为治疗性用药；干部病房为团以上干部修养、治疗专科，是老年病和慢性病相对集中的科室，PPIs使用率也较高，为75.57%；ICU多考虑禁

食、预防应激性溃疡等因素；心内科收治内镜介入治疗患者较多，多数使用双抗治疗；中医科为风湿免疫科，患者使用非甾体抗炎类药和糖皮质激素药物较多；我院急诊为我市为数不多的收治、解救急性中毒患者的专科，加之一些急重症的应激性预防，故用量也较大。

表2 各科室PPIs使用情况

排序	科室	出院人数/例	使用PPIs人数/例	使用率/%
1	消化内科	1551	1185	76.40
2	干部病房	1936	1463	75.57
3	ICU	112	77	68.75
4	心血管内科	4063	2073	51.02
5	肝胆外科	905	447	49.39
6	肿瘤科	2055	983	47.83
7	耳鼻喉科	3151	1450	46.02
8	中医科	616	229	37.18
9	神经外科	778	278	35.73
10	急诊	194	64	32.99

2.3 抽样病历中PPIs用药合理性评价

抽取的500份病历中,不合理病历共297份,占59.4%;不合理问题共416个(累计数量时,同一病历出现2个以上问题的按问题个数计数),见表3。

无适应证用药涉及139份病历,主要问题是治疗用药无指征和预防用药无高危因素,见表4。评价标准除参考药品说明书的适应证外,还参考了各酸相关性疾病的诊疗指南^[7-10,16,18-19]。在《应激性黏膜病变预防与治疗—中国普通外科专家共识(2015)》^[25]中明确指出:呼吸衰竭(需要机械通气至少48 h)和凝血功能障碍[血小板计数 $<50 \times 10^9/L$,国际标准化比值(INR) >1.5 ,或部分凝血活酶时间(PTT) $>$ 正常值2倍]是应激性黏膜病变(Stress Related Mucosal Disease, SRMD)的独立危险因素。其他危险因素还包括:1)严重创伤,如头部损伤伴随Glasgow昏迷指数 ≤ 10 或无法服从简单的指示、全身烧伤面积 $>35\%$ 、多处创伤伴随创伤严重度评分 ≥ 16 、脊髓损伤、创伤性休克。2)器官功能不全,如多器官功能不全综合征、肝功能不全、急性肾功能不全等。3)复杂手术,如复杂肝脏手术、器官移植、手术时间较长(>3 h)等。4)长期禁食及肠外营养。5)男性,高龄,入院前1年内曾有胃溃疡病史。6)同

时存在下面2种以上情况:脓毒血症、入治ICU >1 周、隐性或显性出血 ≥ 6 d、皮质类固醇治疗($>250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 氢化可的松或其他相当剂量药物)。

用药疗程过长涉及89份病历,抽查病历中最长使用PPIs疗程为92天,且未按照相关指南^[10-16]推荐进行治疗和定期评估。干部病房合并高龄、多种慢病的患者较多,虽然诊断明确,但多疗程过长,增加了老年患者发生PPIs不良反应的风险。抽检病历中兰索拉唑最高单次剂量为60 mg,多为内科治疗用药,共有37例单剂量超过说明书标准剂量,28例无指征用药超过每天给药1次。

给药剂型选择不当77例,包括治疗用药时,患者可口服而选用注射剂型;预防用药未优先选用口服剂型。而根据《应激性溃疡防治专家建议:2015版》^[18]推荐:预防应激性溃疡时,应以口服PPIs剂型作为优选,仅在患者需禁食或不耐受或急重症时,才推荐使用注射剂型。

涉及与PPIs存在药物相互作用的情况包括与氯吡格雷联用、与泼尼松联用、与华法林联用、与硝苯地平联用、与他汀类联用;2种PPIs同时使用的情况为患者同时使用1种静脉给药剂型和1种口服剂型,且有的医嘱执行时间为同一时间。主要使用品种为注射用兰索拉唑和雷贝拉唑肠溶胶囊联用、注射用兰索拉唑和泮托拉唑肠溶胶囊联用。

表3 PPIs制剂不合理用药情况($n=416$)

项目分类	不合理问题 / 个	占不合理用药问题比 / %
疗程过长	89	21.39
剂量超量	29	6.97
2种PPIs同时用	36	8.65
剂型选择不当	77	18.51
存在相互作用	46	11.06
无适应证	139	33.41
合计	416	100.00

表4 PPIs制剂用药指征情况分析 (n=500)

科室	治疗用药 / 例	预防用药 / 例	无指征用药 / 例
消化内科	41	5	4
干部病房	7	11	32
ICU	9	36	5
心血管内科	6	21	23
肝胆外科	6	36	8
肿瘤科	4	41	5
耳鼻喉科	2	46	2
中医科	7	28	15
神经外科	3	27	20
急诊	8	35	7
合计	93	286	121

3 讨论

我院PPIs制剂应用较为广泛,由于我院是全军肝病治疗中心、全军心血管疾病诊疗中心、全军中西医结合风湿免疫中心、全军耳鼻喉头颈外科中心等,故PPIs制剂不仅应用于消化、肝病等专科,在手术预防应激性溃疡等方面也应用较多。我院PPIs品种较多,医师可以按需有更多的选择空间,尤其是针对应激性预防的剂型选择、存在药物相互作用的方案选择等。

3.1 无适应证应用 引发PPIs制剂的过度使用

PPIs制剂虽然相对来说不良反应较轻,但随着其广泛、大量的使用,一些不合理应用问题逐渐浮出水面。据统计,美国医师每年开具约1.134亿份PPIs处方,其中符合PPIs适应证的处方不足1亿份^[1]。

PPIs制剂在临床的应用主要分为治疗用药和预防用药。根据药品说明书及国内外相关指南推荐,其适应证主要为消化性溃疡、慢性胃炎、胃食管反流病、卓-艾综合征、急性胃黏膜病变、上消化道出血、高危人群应激性溃疡的预防、化疗相关呕吐的防治等^[10-16]。诊断明确、治疗方案合理是合理应用PPIs的关键。各级指南和专家共识对治疗指征也做出了详细的规定,例如《中国急性胃

黏膜病变急诊专家共识》^[26]认为,急性胃黏膜病变(Actue Gasitric Mucosal Lesion, AGML)的诊断要具备病史、诱因、临床证据和临床症状,并对具体的高危因素作出了明确规定,而对于不具有高危因素的患者,例如年龄<65岁,无消化道溃疡、出血病史,无阿司匹林、激素长期用药史,轻微脑震荡,骨折,行不复杂手术,烧伤面积不大等,预防性使用PPIs是不合理的。《肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)》^[16]指出,对于化疗有高-中度催吐风险的患者,在患有胃部疾病时,才可使用H2受体拮抗剂或PPIs,而对于所有化疗不评估就进行PPIs抑酸治疗是不合理的。《湖南省质子泵制剂的临床应用指导原则(试行)》^[17]关于非甾体抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, NSAID)相关的胃肠道并发症预防建议中明确指出:并发症发生的危险因素包括患者年龄>65岁,曾有溃疡病史,高剂量使用NSAID,合并使用抗凝剂或糖皮质激素。而临床上在无其他相关诊断依据和并发症高发危险因素,无禁食、禁水的情况下,使用注射剂型的PPIs治疗“腹痛待查”“恶心、呕吐、胃部不适”“结肠炎”等是不合理的^[27]。

3.2 不规范使用 增加了PPIs制剂的不良事件风险

美国FDA于2010年5月25日发布警告:PPIs可

能增加骨折风险, 2011年3月这一警告被再次评估和更新^[28]。类似的报道还有在2011年澳大利亚治疗产品局发布PPIs可以增加低镁血症的患病风险; 美国学者报道使用PPIs显著增加艰难梭菌感染的复发风险, 以及导致社区获得性肺炎发生率增高等^[22]。尤其在PPIs服用史>1年或服用较高剂量的患者中, 发生率更高。医师应严格把握适应证, 从较低剂量或较短疗程起用, 按疾病相关疗程定期评估。我院干部病房65岁以上卧床患者居多, 长期应用PPIs, 尤其是超过6个月的疗程, 应警惕骨质疏松、骨折、肺炎等相关疾病的发生。临床医师应在严格把握适应证的基础上, 规范使用疗程, 减少长期使用PPIs造成高风险不良事件的发生。

规范的用法用量会使药物在体内达到预期的治疗目的, PPIs的药效发挥与剂量的增加无正相关性, 反而会增加不良反应的发生。在抗血小板药物相关的应激性溃疡的预防治疗中, 建议高危患者在抗血小板药物治疗前6个月联合使用PPIs, 6个月后改为H₂-RA或间断使用PPIs^[17]。增加患者每日的PPIs用药剂量和延长疗程, 不但影响PPIs的疗效, 增加PPIs的不良反应, 而且还会影响抗血小板药物的治疗效果。其实, 影响PPIs临床疗效的决定因素是抑酸持续时间而不是瞬间抑酸强度。从药效学角度考虑, 分次用药可以增加PPIs和质子泵结合的机会, 进而提高抑酸效果, 因此, 增加给药频次应优于增加给药剂量的效果, 静脉滴注优于静脉注射^[22]。另外, 有研究提示^[29]: 每天口服2倍标准剂量的PPIs, 连续1年以上会导致髌骨、腕骨、椎骨骨折风险增加。

根据药效学特点, PPIs与氯吡格雷竞争相同的代谢底物, 可能会影响二者的临床疗效。也有一些研究认为PPIs可影响心血管系统的血液动力学或导致一些营养成分吸收障碍, 如维生素B₁₂, 进而增加心血管不良事件, 成为发生心血管事件的独立危险因素^[30], 故临床医师在使用PPI时均应评估患者心血管风险, 必要时选用与其他常用药物相互作用较少的PPIs, 如泮托拉唑、雷贝拉唑^[31]。再者, PPIs对肝脏代谢有不同程度的抑制作用, 很可能造成其他也经过P450酶系代谢的药物延缓代谢, 应及时调整这些药物的剂量和给药频次, 避免治疗无效和药效蓄积中毒。例如抽查病历中出现的与华法林合用, 由于PPIs对P450酶系的抑制作

用, 会使华法林血药浓度增加、半衰期延长、药效增强, 必须合用时, 需根据患者临床症状和国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)值调整剂量和给药频次^[32]。中医科患者多患有自身免疫系统疾病, 有糖皮质激素长期服药史。而泼尼松本身没有药理活性, 需经肝脏11 β -羟基类固醇脱氢酶1(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1, 11 β -HSD1)转化为有活性的泼尼松龙而发挥作用。与PPIs联用时, 虽然与PPIs的代谢酶不发生竞争, 但受PPIs抑制肝药酶的作用影响, 使得泼尼松前体药物的活化程度受到抑制, 引起药效降低。故在临床治疗过程中应选用对肝药酶抑制作用小的泮托拉唑、雷贝拉唑或使用不需要代谢活化的氢化可的松注射液或甲基泼尼松龙^[22]。另外, PPIs导致的骨骼肌和心肌的不良反应, 一方面是由于其对肝药酶的抑制作用, 导致他汀类药物代谢障碍, 使得他汀类相关的肌病或横纹肌溶解症发病率增加; 另一方面, PPIs本身也有导致肌病的风险, 有研究表明PPIs与包括多发性肌炎在内的肌病之间存在明显的因果关系^[33]。故在临床使用中, 应加强监护: 患者是否出现肌痛, 小便是否发红, 以及尿常规中红细胞、磷酸激酶、肌酸激酶同工酶等指标^[3]。

3.3 医院PPIs专项点评工作要点

针对本研究发现的用药问题, 为进一步规范PPIs的临床应用, 为医院有效开展PPIs专项点评工作, 提出建议以供参考。

近期, 在湖南省卫计委的组织下, 出台了《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则(试行)》, 旨在规范PPIs用药。医院可参考相关类似文件和指南, 由医院药事委员会组织, 药剂科临床药理学室和相关临床科室具体实施, 编订、撰写相关科室和疾病的PPIs合理用药意见, 经专家讨论、药事会批准, 形成规范的、有据可循的院内PPIs使用指导原则, 供临床科室参考使用, 主要内容包括用药指征、品种选择、用药方法、疗程等。

由行政部门制定点评方案并实施。医务部门负责相关制度的制定、审批、执行, 以及专项点评工作结果的收集、公布, 并实施奖惩。定期公示药剂科提交的点评结果, 综合全院用药情况进行讲评, 并落实到具体科室、具体医师、具体医嘱病历的环节。适当结合绩效, 实现不规范用药的惩戒。

由药剂科临床药理学室具体开展PPIs专项点评工

作,制定专科临床药师负责定期抽检不合理用药信息、整理归纳并上报的工作流程。具体点评内容包括:超适应证用药病历、无指征预防用药病历、超剂量用药病历、超疗程用药病历、2种PPIs联合应用病历、存在药物相互作用的品种选择不当的病历、科室使用率排名、全院总消耗等经济学指标等。

临床药理学室制定合理的病历抽检方案和某个PPIs制剂的单品种使用评价,定期对PPIs的使用进行干预。病历抽检范围包括在院患者和已出院患者。抽检科室和病历的选定:按照全院PPIs用量排名,抽取前3位和后3位的科室病例进行评价,旨在同时调查我院PPIs用量较大的科室的医师用药合理性和用量较小的科室的医师用药是否存在过度治疗。单个PPIs品种的调查,主要针对短期内消耗突然增量的品种、长期位居全院药品消耗前10位的品种以及分析使用不合理的品种。具体的用药评价要结合临床症状、实验室检查结果、影像学结果、患者的既往病史、用药史等综合考虑。评价后的合理用药问题要汇总、上报医务部,点评、干预的“问题病历”要与医师逐条沟通,并作好记录。对本次点评或干预的责任医师用药的“再评价”与下个周期的评价工作一同进行,并作好记录。上报医务部的点评结果要包括上一周期的干预工作汇报。

建议在PPIs专项点评工作早期开展宣传和培训。内容包括普及PPIs相关的诊疗指南、药品说明书、最新前沿研究和药物资讯等;形式包括在医院局域网和医院《药讯》设置专栏、邀请专家授课、临床药师定期汇报工作、临床药师就具体问题定期开展针对责任医师的专题辅导、临床药师参与科室的相关病例讨论分析。旨在提前杜绝,防患于未然。

参考文献:

- [1] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing Proton Pump Inhibitors[J]. BMJ, 2008, 336 (7634): 2-3.
- [2] Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis: A Nationwide Registry-based Case-control Study[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64 (7): 845-851.
- [3] 黄瑾,刘正跃,田泾.长期大剂量使用质子泵抑制剂的严重不良反应和药学监护[J].中国医院药学杂志, 2012, 32, (20): 1648-1651.

- [4] 于磊,于丽媛,孙鲁宁,等.质子泵抑制剂致肾脏不良反应研究进展[J].中国医院药学杂志, 2017, (16): 106-109.
- [5] 甘国保,雷招宝.质子泵抑制剂与低镁血症[J].国际药学研究杂志, 2017, 44 (4): 311-314.
- [6] Daniel E. Freedberg, Lawrence S. Kim, Yu-Xiao Yang. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology, 2017, 152 (4): 706-715.
- [7] William D. Chey, Grigorios I. Leontiadis, Colin W. Howden, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter Pylori Infection[J]. Am J Gastroenterol, 2017, (1): 1-27.
- [8] 刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志, 2017, 37 (6): 364-378.
- [9] 中国医师协会胰腺病学专业委员会.中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案)[J].中华胰腺病杂志, 2015, 15 (4): 217-224.
- [10] 中华消化杂志编委会.消化性溃疡病诊断与治疗规范:2013年深圳[J].中华消化杂志, 2014, 34 (2): 73-76.
- [11] 中华医学会老年医学分会.老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识[J].中华老年医学杂志, 2015, 34 (10): 1045-1051.
- [12] 中华医学会老年医学分会.老年人功能性消化不良诊治专家共识[J].中华老年医学杂志, 2015, 34 (7): 698-704.
- [13] 中华医学会消化病学分会.2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J].中华消化杂志, 2014, 34 (10): 649-661.
- [14] 中国医师协会急诊医师分会.急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识[J].中国急救医学, 2015, 35 (10): 865-873.
- [15] 中华内科杂志,中华医学杂志,中华消化杂志,等.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年,南昌)[J].中华消化杂志, 2015, 35 (12): 793-798.
- [16] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会.肿瘤治疗相关呕吐防治指南:2014版[J].临床肿瘤学杂志, 2014, 19 (3): 263-273.
- [17] 湖南省临床用药质控中心.湖南省质子泵抑制剂的临床

- 应用指导原则: 试行[J]. 中南药学, 2016, 14(7): 673-683.
- [18] 应激性溃疡防治专家组. 应激性溃疡防治专家建议: 2015版[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(20): 1555-1557.
- [19] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- [20] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 81-85.
- [21] 陈新谦. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [22] 高申, 邹多武. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 7-8.
- [23] 抗栓治疗消化道损伤防治专家组. 抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议(2016.北京)[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(7): 564-567.
- [24] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 2015缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(11): 803-809.
- [25] 中华医学会外科学分会. 应激性黏膜病变预防与治疗: 中国普通外科专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 728-730.
- [26] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急性胃黏膜病变急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2015, 35(9): 769-775.
- [27] Craigh DGH, Thimappa R, Anand V, et al. Inappropriate Utilization of Intravenous Proton Pump Inhibitors in Hospital Practice: A Prospective Study of the Extent of the Problem and Predictive Factors[J]. QJM, 2010, 103(5): 327-335.
- [28] FDA. FDA Drug Safety Communication: Possible Increased Risk of Fractures of the Hip, Wrist, and With the Use of Proton Pump Inhibitors[EB/OL]. (2011-03-23) [2017-04-15]. http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket_drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm213206.htm.
- [29] Li HB, Zhao RS. Evidence-based Evaluation of Fracture Risk in Clinical Therapy with Proton Pump-inhibitor[J]. Clinical Medication Journal, 2014, 12: 1-8.
- [30] Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Adverse Cardiovascular Events in Aspirin Treated Patients with First Time Myocardial Infarction: Nationwide Propensity Score Matched Study[J]. BMJ, 2011, 342: d2690.
- [31] Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update[J]. Drug Saf, 2014, 37: 201-211.
- [32] 赵大贵, 聂川江, 张晋丹. 2169张门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析[J]. 中国药业, 2014, 23(1): 50-51.
- [33] Clark DW, Strandell J. Myopathy Including Polymyositis: A Likely Class Adverse Effect of Proton Pump Inhibitors[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(6): 473-479.

(收稿日期 2017年5月28日 编辑 王雅雯)